

## BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

EP00/1574



REC'D 02 MAY 2000

WIPO

PCT

PRIORITY  
DOCUMENTSUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

## Bescheinigung

Die GÖDECKE AKTIENGESELLSCHAFT in Berlin/Deutschland hat eine Patentanmeldung  
unter der Bezeichnung

"Verfahren zur Arylierung von Aza-Heterocyclen mit akti-  
vierten Aromaten in Gegenwart von Cesiumcarbonat"

am 30. März 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprüngli-  
chen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol  
C 07 B 37/04 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 28. Januar 2000

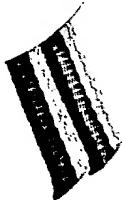
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Werner

Zeichen: 199 14 610.1

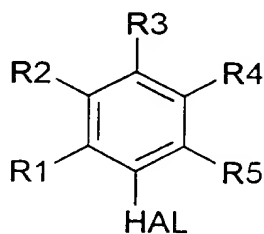


GÖDECKE AKTIENGESellschaft

Verfahren zur Arylierung von Aza-Heterocyclen mit  
aktivierten Aromaten in Gegenwart von Cesiumcarbonat

## Beschreibung

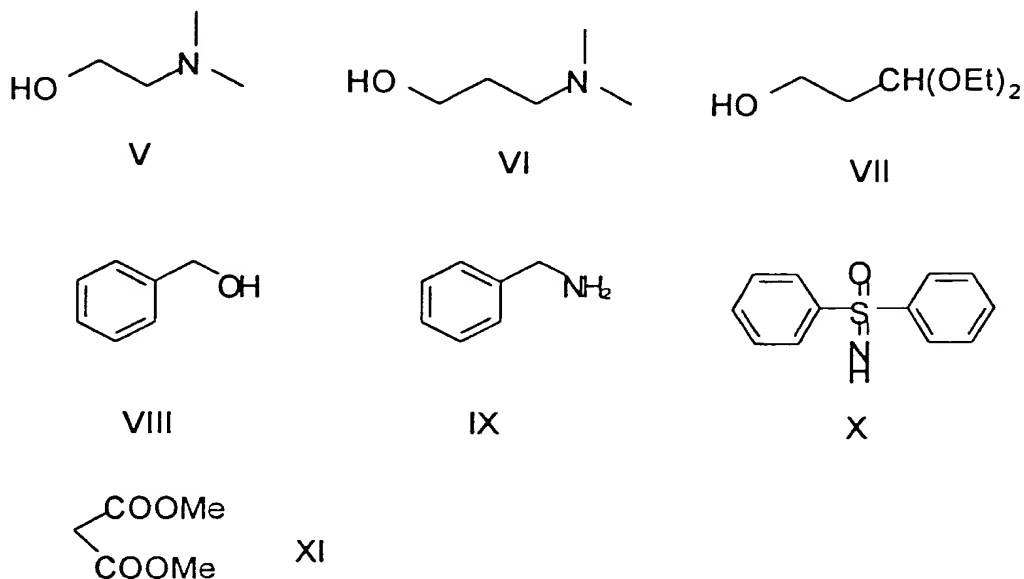
Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur nucleophilen Substitution an aktivierten Aromaten der allgemeinen Formel XIV



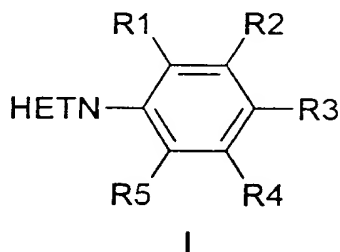
XIV

in der R1, R2, R3, R4 und R5 gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, eine Nitrogruppe, eine Cyanogruppe, eine Alkoxycarbonylgruppe mit bis zu 5 C Atomen, eine Aldehydgruppe, eine Alkylcarbonylgruppe mit bis zu 5 C-Atomen, eine Arylcarbonylgruppe oder eine Amidgruppe bedeuten, wobei die Reste R1 bis R5 nicht alle gleichzeitig ein Wasserstoffatom sein können und HAL für ein Halogenatom, insbesondere jedoch für ein Fluoratom steht, mit Nucleophilen wie Alkoholen, Aminen, Sulfoximiden, CH-aciden Verbindungen der Formeln V bis XI

Abbildung 1



in dipolar aprotischen Lösungsmitteln, insbesondere Dimethylformamid, unter Verwendung von Cesiumcarbonat. Bevorzugt geeignet ist das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



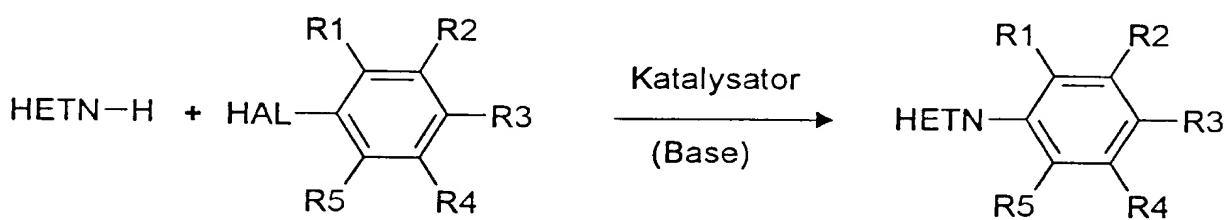
in der HETN einen aromatischen Aza-Heterocyclus mit insgesamt 5 oder 6 Ringatomen bedeutet, wobei bis zu 3 Ringatome Stickstoffatome sein können, und bis zu zwei weitere aromatische Kohlenstoffringe am Heterocyclus ankondensiert sein können und R1 bis R5 die oben genannte Bedeutung haben.

Verbindungen der allgemeinen Formel I spielen eine wichtige Rolle in der medizinischen Chemie. So findet man z.B. die N-Aryl-Aza-Heterocyclus-Substruktur in Substanzen mit

antiestrogener (E. Angerer, J. Strohmeier, J. Med. Chem. 30, 131, 1987), mit analgetischer (E.J. Glamkowski et al., J. Med. Chem. 28, 66, 1985), mit antidiabetischer (R.B. Chapleo, G.P. Fagan Ann. Drug Data Rep. 15, 59, 1993), mit antimikrobieller (A.G. Kamat, G.S. Gadaginamath, Indian J. Chem., Sect. B, 33, 255, 1994), mit neuroleptischer (J. Perregaard et al., J. Med. Chem. 35, 1092, 1992), mit antiallergischer (P. Ungast et al. J. Med. Chem. 32, 1360, 1989), mit Angiotensin-II antagonistischer (S. R. Stabler and Jahangir, Syn. Commun. 24, 123, 1994) und mit PDGF-Rezeptor inhibitorischer Wirkung (Brian D. Palmer et al. J. Med. Chem. 41, 5457, 1998).

Verbindungen der allgemeinen Formel I können nach verschiedenen Methoden hergestellt werden. Eine häufig verwendete Methode besteht in der Umsetzung von Aza-Heterocyclen mit aktivierten Arylhalogeniden in Gegenwart von Katalysatoren und/oder Basen, oder in wenigen Fällen auch ohne weitere Zusätze gemäß Schema 1:

Schema 1



So kann z.B. 1-(Benzotriazol-1-yl)-2,4-dinitrobenzol in 96% Ausbeute durch 9-tägiges Kochen von Benzotriazol mit 2,4-Dinitrochlorbenzol in Toluol erhalten werden (A.R. Katritzky, J. Wu, Synthesis 1994, 597).

4-Heterocyclisch substituierte Nitrobenzole und Benzaldehyde können durch Umsetzung der jeweiligen Aza-Heterocyclen wie z.B. Benzotriazol, 1,2,4-Triazol oder Benzimidazol mit 4-

Fluorbenzaldehyd bzw. 4-Fluor- oder 4-Chlor-benzaldehyd in DMSO oder DMF bei 100°C erhalten werden (D.J. Gale, J.F.K. Wilshire, Aust. J. Chem. 23, 1063, 1970; J. Rosevear, J.K.F. Wilshire, Aust. J. Chem. 44, 1097, 1991).

Nitrophenylazole können durch Ullmann Kondensation von Azolen mit Arylhaliden in Pyridin in Gegenwart von Kaliumcarbonat und Kupfer(II)oxid bei hohen Temperaturen und langen Reaktionszeiten (M.A. Khan, J.B. Polya, J. Chem. Soc. (C), 1970, 85; A.K. Khan, E.K. Rocha, Chem. Pharm. Bull. 25, 3110, 1977) oder aber durch Reaktion von Azolen mit geeigneten Fluor-Nitro-benzolen in DMSO bei höherer Temperatur und in Gegenwart von Kaliumcarbonat hergestellt werden (M.F. Mackay, G.J. Trantino, J.F. Wilshire, Aust. J. Chem. 46, 417, 1993).

1-Arylindole mit aktivierenden Substituenten im Arylteil wurden durch Reaktion von Indol mit aktivierten Arylhaliden in Gegenwart von 37%KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> und katalytischen Mengen an Kronenether in DMSO bei 120°C erhalten (W.J. Smith, J. Scott Sawyer, Tetrahedron Lett. 37, 299, 1996).

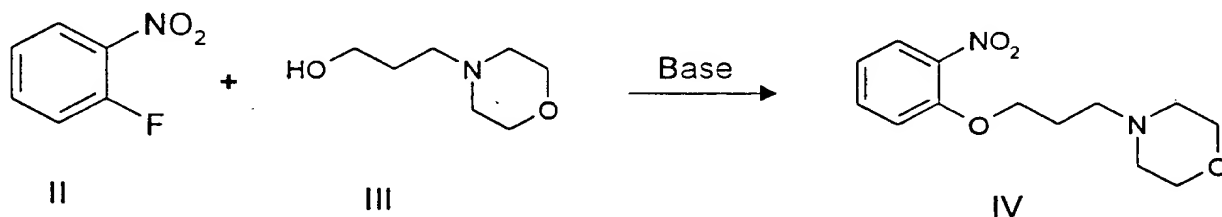
Beschrieben ist auch die Arylierung von Azolen mit aktivierten Arylhaliden in Gegenwart von Basen wie Cesiumcarbonat und Natrium-tert.-butylat, wobei jedoch zusätzlich die Anwesenheit von Palladiumkatalysatoren erforderlich ist und die Reaktion selbst hohe Temperaturen (65° bis 120°C) und lange Reaktionszeiten (3 bis 48 Stunden) erfordert (G. Mann, J.F. Hartwig, M.S. Driver, C. Fernandez-Rivas, J. Am. Chem. Soc. 120, 827, 1998; I.P. Beletskaya, D.V. Davydov, M. Moreno-Manas, Tetrahedron Lett. 39, 5617, 1998).

Auch ist die Verwendung von Cesiumcarbonat als Reagenz bei Kohlenstoff-Heteroatom-Kupplungsreaktionen bekannt, jedoch müssen zusätzlich immer weitere spezielle Katalysatoren bei solchen Reaktionen verwendet werden (Christopher G. Frost, Paul Mendonca, J. Chem. Soc. , Perkin Trans. 1, 1998, 2615).

Im allgemeinen kann aus den oben aufgeführten Beispielen gefolgert werden, daß für Arylierungen von Azolen mit aktivierten Arylhalogeniden häufig relativ drastische Bedingungen wie hohe Temperaturen, lange Reaktionszeiten sowie spezielle Katalysatoren erforderlich sind.

Im Zusammenhang mit der Synthese einer potentiellen Anti-Cancer-Verbindung wurde von uns die Reaktion von Morpholinopropanol (III) mit o-Nitrofluorbenzol (II) untersucht (Schema 2):

Schema 2

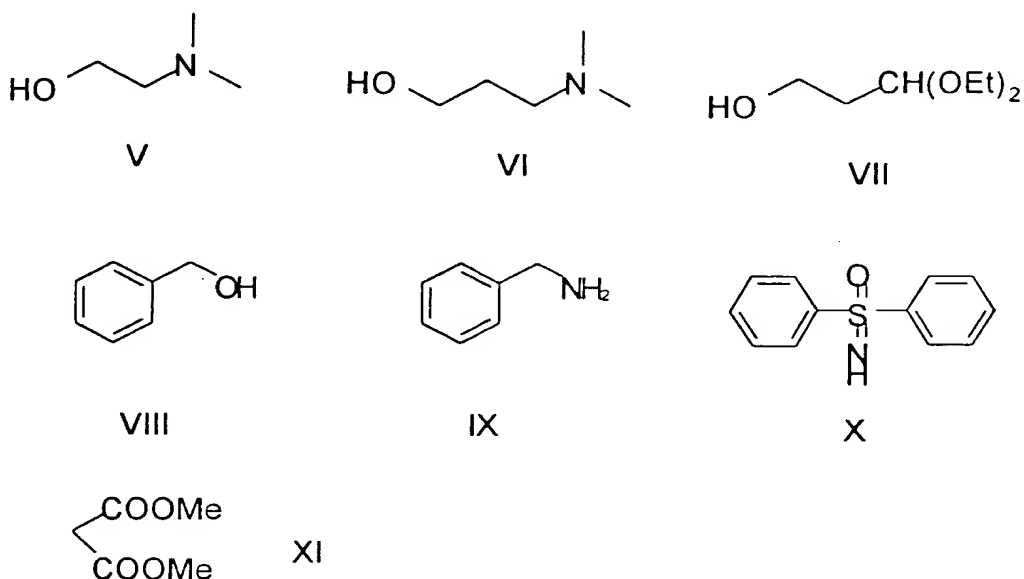


Basierend auf unseren Erfahrungen mit dem System Cesiumcarbonat/Dimethylformamid zur Herstellung von Carbonaten aus Alkoholen und Alkyl/Aryl-Halogeniden (DE 199 05 222.0) und von heterocyclischen Carbamaten aus Aza-Heterocyclen und Alky/Aryl-Halogeniden untersuchten wir, ob dieses System auch für obige Reaktion geeignet ist.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß diese Reaktion bei 23°C innerhalb von 48 Stunden in 82% Ausbeute zu dem gewünschten Produkt (IV) führt.

Aufgrund dieses Befundes wurde nun untersucht, ob auch andere Nucleophile wie z.B. die Nucleophile V bis X mit 2-Fluornitrobenzol bei Raumtemperatur im System Cesiumcarbonat/Dimethylformid miteinander reagieren:

Abbildung 1



Es wurde gefunden, daß auch diese Reaktionen bei Raumtemperatur innerhalb von 24 bis 64 Stunden in guten bis sehr guten Ausbeuten die gewünschten Produkte ergeben. Auch führte die Reaktion von 2,5-Difluornitrobenzol (XII) mit Malonsäuredimethylester (XI) bei Raumtemperatur im System Cesiumcarbonat/Dimethylformamid nach 24 Stunden in 98% Ausbeute zum gewünschte Produkt XIII (Schema 3):

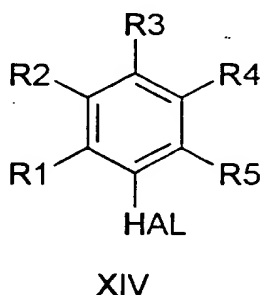
Schema 3



Die Herstellung von Verbindung XIII ist in der Literatur beschrieben unter Verwendung von Natriumhydrid in

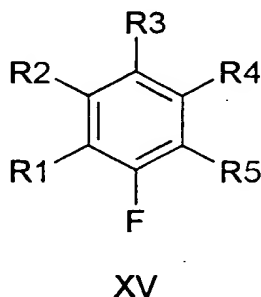
Dimethylsulfoxid bei 100°C in 96% Ausbeute (Li Sun et al., J. Med.Chem. 41, 2588, 1998).

Ermutigt durch diese Ergebnisse wurde nun die Arylierung von Aza-Heterocyclen mit aktivierten Aromaten der allgemeinen Formel XIV



in der R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> die oben genannte Bedeutung haben und HAL für ein Halogenatom, insbesondere jedoch für ein Fluoratom steht, in dem System Cesiumcarbonat / Dimethylformamid untersucht.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß nahezu alle verwendeten Aza-Heterocyclen schon bei Raumtemperatur in Gegenwart von Cesiumcarbonat/Dimethylformamid mit aktivierten Fluoraromaten der allgemeinen Formel XV zu Verbindungen der allgemeinen Formel I reagieren



Anstelle von Dimethylformamid können auch andere dipolar aprotische Lösemittel wie z.B. Dimethylacetamid, Acetonitril, Dimethylsulfoxid, Aceton oder N-Methylpyrrolidon, verwendet werden, die Reaktionszeiten bei



Raumtemperatur sind dann jedoch deutlich länger und die Ausbeuten oft geringer.

Die Vorgehensweise bei der präparativen Durchführung der Arylierung ist sehr einfach. Man löst equimolare Mengen an Aza-Heterocyclus und aktivierten Aromaten der allgemeinen Formel XIV, insbesondere jedoch der allgemeinen Formel XV, bei Raumtemperatur in einem geeigneten dipolar aprotischen Lösungsmittel, insbesondere Dimethylformamid, fügt einen 2 bis 4 molaren Überschuß an wasserfreiem Cesiumcarbonat hinzu und rührt bei Raumtemperatur solange, bis die Reaktion zu Ende ist. Die Reaktion wird mittels Dünnschicht-chromatographie verfolgt. Bei weniger reaktionsfähigen Aromaten muß in wenigen Fällen die Reaktionstemperatur auf ca. 80°C erhöht werden.

Am Ende der Reaktion gießt man die Suspension auf Wasser, extrahiert das Produkt mit Essigester und reinigt das nach Eindampfen der organischen Phase erhaltene Rohprodukt mit den in der organischen Chemie üblichen Methoden z.B. durch Kristallisation oder Chromatographie.

Die Erfindung wird durch die folgenden Ausführungsbeispiele veranschaulicht und erläutert:

#### Beispiel 1

2-Morpholinopropoxy-nitrobenzol

0.57 g 2-Fluornitrobenzol, 0.65 g Morpholinopropanol 3.0 g Cesiumcarbonat und 30 mL Dimethylformamid werden in einem verschlossenen 50 mL Rundkolben 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Suspension auf 50 mL Wasser, extrahiert die wässrige Phase 3 mal mit jeweils 50 mL Essigester und engt die vereinigten organischen Phasen am Rotavapor ein. Zur Entfernung des Dimethylformamids, das die chromatographische Trennung stören würde, wird der DMF-haltige Rückstand noch 2 bis 3 mal zusammen mit etwas Toluol bei 50°C und 30 mbar Vakuum eingeeengt. Der ölige Rückstand wird dann an Kieselgel (0.04 bis 0.063 mm) bei 0.1 bar durch

Flash-Chromatographie aufgereinigt. Man erhält 0.9 g Öl (82.4%).

Die folgenden Beispiele wurden in Analogie zu Beispiel 1 durchgeführt, es sind die folgenden Reaktionsparameter angegeben (Reaktionszeit / Eluent für Chromatographie / Ausbeute / physikal. Angaben):

**Beispiel 2**

2-Dimethylaminoethyloxy-nitrobenzol  
aus 2-Fluornitrobenzol und 2-Dimethylaminoethanol  
64 h / Toluol-Ethanol 10 + 2 / 91.8% / Öl

**Beispiel 3**

2-Dimethylaminopropoxy-nitrobenzol  
aus 2-Fluornitrobenzol und 3-Dimethylaminopropanol  
48 h / Methylenchlorid-Methanol 10 + 2 / 58.7% / Öl

**Beispiel 4**

2-(3.3-Diethoxypropoxy)-nitrobenzol  
aus 2-Fluornitrobenzol und 3-Hydroxypropionaldehyddiethylacetal  
64 h / Hexan-Essigester 10 + 2 / 83.7% / Öl

**Beispiel 5**

2-Benzoyloxy-nitrobenzol  
aus 2-Fluornitrobenzol und Benzylalkohol  
24 h / Toluol / 95.7% / Öl

**Beispiel 6**

2-Benzylamino-nitrobenzol  
aus 2-Fluornitrobenzol und Benzylamin  
64 h / Hexan-Essigester 10 + 2 / 42.7% / Fp 74°C

**Beispiel 7**

4-Fluor-2-nitrophenylmalonsäuredimethylester  
aus 2,5-Difluornitrobenzol und Malonsäuredimethylester  
24 h / Toluol-Ethanol 10 + 0.5 / 98% / Öl

**Beispiel 8**

N-2-Nitrophenyl-diphenylsulfoximid

aus 2-Fluornitrobenzol und Diphenylsulfoximid

48 h / Toluol-Ethanol 10 + 2 / 72% / Fp 158°C

**Beispiel 9**

N-2-Cyanphenyl-diphenylsulfoximid

aus 2 Fluorbenzonitril und Diphenylsulfoximid bei 80°C

8 h / Toluol-Ethanol 10 + 1 / 74.3% / Fp 160°C

**Beispiel 10**

N-4-Cyanphenyl-diphenylsulfoximid

aus 4-Fluorbenzonitril und Diphenylsulfoximid

64 h / Toluol-Ethanol 10 + 1 / 61.2% / Fp 159°C

**Beispiel 11**

N-4-Nitrophenyl-diphenylsulfoximid

aus 4-Fluornitrobenzol und Diphenylsulfoximid

64 h / Toluol-Ethanol 10 + 0.5 / 64.1% / Fp 166°C

**Beispiel 12**

1-(2-Nitrophenyl)-indol

aus 2-Fluornitrobenzol und Indol

24 h / Hexan-Essigester 10 + 2 / 90% / 81°C

**Beispiel 13**

1-(4-Cyanphenyl)-pyrrol

aus 4-Fluorbenzonitril und Pyrrol bei 80°C

8 h / Toluol / 84.1% / 105°C

**Beispiel 14**

1-(4-Cyanphenyl)-pyrrol

aus 4-Fluorbenzonitril und Pyrrol (bei Raumtemperatur)

64 h / Toluol / Toluol / 39.1% / 103°-104°C

**Beispiel 15**

1-(4-Cyanphenyl)-indol

aus 4-Fluorbenzonitril und Indol

64 h / Toluol-Ethanol 10 + 1 / 100% / 93°-94°C

**Beispiel 16**

1-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-indol

aus 4-Fluorbenzoesäureethylester und Indol bei 80°C

8 h / Hexan-Essigester 10 + 2 / 77.2% / Fp 51°C

**Beispiel 17**

1-(2-Methoxycarbonylphenyl)-indol

aus 2-Fluorbenzoesäuremethylester und Indol

64 h / Toluol / 20% / Öl

**Beispiel 18**

1-(4-Nitrophenyl)-indol

aus 4-Fluornitrobenzol und Indol

64 h / Toluol / 98% / Fp 134°C

**Beispiel 19**

1-(2-Nitrophenyl)-indol-5-carbonsäuremethylester

aus 2-Fluornitrobenzol und Indol-5-carbonsäuremethylester

64 h / Toluol-Ethanol 10 + 1 / 98% / Fp 89°C

**Beispiel 20**

1-(2-Nitrophenyl)-indol-3-carbonsäuremethylester

aus 2-Fluornitrobenzol und Indol-3-carbonsäuremethylester

24 h / Toluol-Ethanol 10 + 1 / 96% / Fp 155°C

**Beispiel 21**

1-(2-Nitrophenyl)-indol-3-carbonitril

aus 2-Fluornitrobenzol und Indol-3-carbonitril

24 h / Toluol-Ethanol 10 + 1 / 98% / Fp 151°C

**Beispiel 22**

1-(Benzotriazol-1-yl)-2,4-dinitrobenzol

aus Fluor-2,4-dinitrobenzol und Benzotriazol

24 h / Toluol-Ethanol 10 + 1 / 85.5% / Fp 185°C

**Beispiel 23**

1-(Benzotriazol-1-yl)-2,4-dinitrobenzol  
aus Chlor-2,4-dinitrobenzol und Benzotriazol  
24 h / Toluol-Ethanol 10 + 1 / 85.5% / Fp 185°C

**Beispiel 24**

1-(4-Nitrophenyl)-indol-3-aldehyd  
aus 4-Fluornitrobenzol und Indol-3-aldehyd  
24 h / Kristallisation beim Aufarbeiten / 91.6% / Fp 269°C

**Beispiel 25**

1-(4-Formylphenyl)-indol  
aus 4-Fluorbenzaldehyd und Indol  
48 h / Toluol / 7.7% / Öl

**Beispiel 26**

1-(2-Methoxycarbonylphenyl)-indol  
aus 2-Fluorbenzoesäuremethylester und Indol bei 80°C  
8 h / Hexan-Essigester 10 + 2 / 19.4% / Öl

**Beispiel 27**

5-Methyl-1-(4-nitrophenyl)-indol  
aus 4-Fluornitrobenzol und 5-Methylindol  
24 h / Toluol / 77.3% / Fp 147°C

**Beispiel 28**

5-Nitro-1-(4-nitrophenyl)-indol  
aus 4-Fluornitrobenzol und 5-Nitroindol  
24 h / Kristallisation beim Aufarbeiten / 86.9% / Fp 235°C

**Beispiel 29**

5-Chlor-1-(2-nitrophenyl)-indol  
aus 2-Fluornitrobenzol und 5-Chlorindol  
24 h / Toluol / 71.5% / Fp 142°C

**Beispiel 30**

5-Methoxy-1-(2-Cyanphenyl)-indol  
aus 2-Fluorbenzonitril und 5-Methoxyindol  
3 h / Toluol / 100% / Fp 99°C

**Beispiel 31**

1-(2-Nitrophenyl)-pyrrol

aus 2-Fluornitrobenzol und Pyrrol

64 h / Hexan-Essigester 10 + 2 / 68.6% / Fp 105°C

**Beispiel 32**

5-Methoxy-1-(4-Nitrophenyl)-indol

aus 4-Chlornitrobenzol und 5-Methoxyindol bei 80°C

8 h / Toluol / 27.2% / Fp 187°C

**Beispiel 33**

3-Methyl-1-(4-nitrophenyl)-indol

aus 4-Fluornitrobenzol und 3-Methylindol

24 h / Toluol / 84.1% / Fp 146°C

**Beispiel 34**

5-Methoxy-1-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-indol

aus 4-Fluorbenzoesäureethylester und 5-Methoxyindol bei 80°C

8 h / Hexan-Essigester 10 + 2 / 68.5% / Öl

**Beispiel 35**

5-Methoxy-1-(4-nitrophenyl)-indol

aus 4-Fluornitrobenzol und 5-Methoxyindol

18 h / Kristallisation beim Aufarbeiten / 88.1% / Fp 188°C

**Beispiel 36**

1-(2-Nitrophenyl)-indol-2-carbonsäureethylester

aus 2-Fluornitrobenzol und Indol-2-carbonsäureethylester

58 h / Toluol / 47.9% / Fp 90°C

**Beispiel 37**

1-(4-Nitrophenyl)-indol-2-carbonsäureethylester

aus 4-Fluornitrobenzol und Indol-2-carbonsäureethylester bei 80°C

8 h / Toluol / 78.5% / Fp 135°C

**Beispiel 38**

1-(3-Nitrophenyl)-indol

aus 3-Fluornitrobenzol und Indol bei 80°C  
6 h / Hexan-Essigester 10 + 2 / 72.9% / Fp 66°C

**Beispiel 39**

1-(3-Cyanphenyl)-indol  
aus 3-Fluorbenzonitril und Indol bei 80°C  
8 h / Toluol-Ethanol 10 + 1 / 55.8% / Fp 37°C

**Beispiel 40**

1-(2-Cyanphenyl)-indol  
aus 2-Fluorbenzonitril und Indol  
64 h / Toluol / 100% / Fp 112°C

**Beispiel 41**

1-(2-Nitrophenyl)-imidazol  
aus 2-Fluornitrobenzol und Imidazol  
18 h / Toluol-Ethanol 10 + 2 / 92% / Fp 98°-99°C

**Beispiel 42**

1-(2-Nitrophenyl)-benzimidazol  
aus 2-Fluornitrobenzol und Benzimidazol  
18 h / Toluol-Ethanol 10 + 2 / 98.8% / Öl

**Beispiel 43**

1-(4-Nitrophenyl)-indazol  
aus 4-Fluornitrobenzol und Indazol  
18 h / Kristallisation beim Aufarbeiten / 92% / Fp 166°C

**Beispiel 44**

N-2.4-Dinitrophenyl-carbazol  
aus 2.4-Dinitrofluorbenzol und Carbazol  
18 h / Kristallisation beim Aufarbeiten / Fp 189°C

**Beispiel 45**

1-(2-Cyanphenyl)-1,2,3-triazol  
aus 2-Fluorbenzonitril und 1.2.3-Triazol  
24 h / Toluol + Ethanol 10 + 1 / 14.2% / Fp 112°C

**Beispiel 46**

4-(4-Cyanphenyl)-1.2.4-triazol

aus 4-Fluorbenzonitril und 1.2.4-Triazol

24 h / Toluol + Ethanol 10 + 2 / 14.2% / Fp 169°C

**Beispiel 47**

5-Chlor-1-(2-cyanphenyl)-indol

aus 2-Fluorbenzonitril und 5-Chlorindol

2 h / Toluol / 70.4% / Fp 129-130°C

**Beispiel 48**

1-(2-Pyridyl)-indol

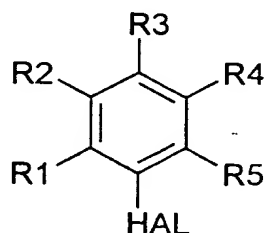
aus 2-Fluorpyridin und Indol bei 80°C

24 h / Toluol / 84.1% / Fp 58°C



# Patentansprüche

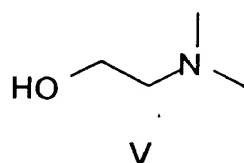
1. Verfahren zur nucleophilen Substitution an aktivierten Aromaten der allgemeinen Formel XIV



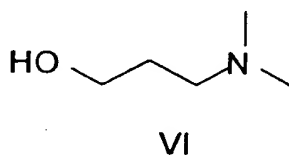
XIV

in der R1, R2, R3, R4 und R5 gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, eine Nitrogruppe, eine Cyanogruppe, eine Alkoxycarbonylgruppe mit bis zu 5 C Atomen, eine Aldehydgruppe, eine Alkylcarbonylgruppe mit bis zu 5 C-Atomen, eine Arylcarbonylgruppe oder eine Amidgruppe bedeuten, wobei die Reste R1 bis R5 nicht alle gleichzeitig ein Wasserstoffatom sein können und HAL für ein Halogenatom steht, mit Nucleophilen wie Alkoholen, Aminen, Sulfoximiden, CH-aciden Verbindungen der Formeln V bis XI

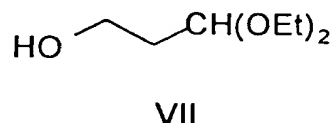
Abbildung 1



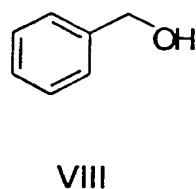
V



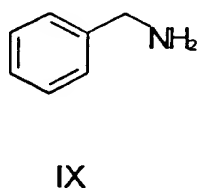
VI



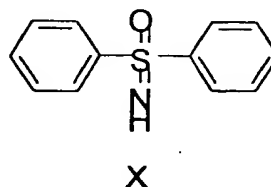
VII



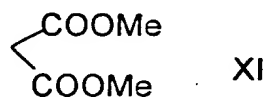
VIII



IX



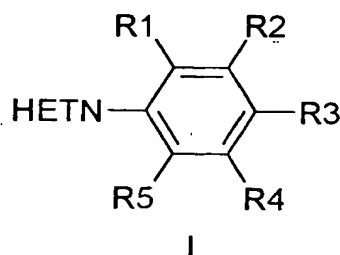
X



XI

in dipolar aprotischen Lösungsmitteln in Gegenwart von Cesiumcarbonat bei Raumtemperatur.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I

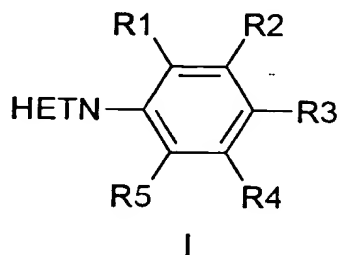


in der HETN einen aromatischen Aza-Heterocyclus mit insgesamt 5 oder 6 Ringatomen bedeutet, wobei bis zu 3 Ringatome Stickstoffatome sein können, und bis zu zwei weitere aromatische Kohlenstoffringe am Heterocyclus ankondensiert sein können und R1, R2, R3, R4 und R5 die oben genannte Bedeutung haben.

3. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel Aceton, Acetonitril, Dimethylsulfoxid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder Dimethylformamid ist.
4. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel Dimethylformamid ist.
5. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß HAL in der allgemeinen Formel XIV ein Fluoratom bedeutet.

### Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-Aryl-Aza-Heterocyclen der allgemeinen Formel I



durch Reaktion von Aza-Heterocyclen mit aktivierten Arylhaliden unter Verwendung von Cesiumcarbonat ohne Zusatz von weiteren Katalysatoren bei Raumtemperatur.

